

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Moabit
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Kloos)

Zur Systematik der Mammakarzinome

Beziehungen zwischen histologischem Bild und Dignität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Josef Hüsing

aus Havixbeck/Westf.

1972

Aus dem Pathologischen Institut
des Städtischen Krankenhauses Moabit
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Kloos)

Zur Systematik der Mammakarzinome

Beziehungen zwischen histologischem Bild und Dignität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Josef Hüsing
aus Havixbeck/Westf.

Referent: Professor Dr. med. Karlferdinand K l o o s

Korreferent: Professor Dr. med. Georg H ö r m a n n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 26. Mai 1972

Meinen Eltern
und meiner Frau
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	7
II. Ausgangsmaterial	9
1. Art des Krankengutes und der durchgeführten Behandlung	9
2. Alter und Kinderhäufigkeit	10
3. Anamnesedauer	11
III. Methodik	12
1. Morphologie und "grading"	12
2. Kritik der Methode	15
IV. Untersuchungsergebnisse	17
1. Morphologie und "grading"	17
a) Verteilung der Tumortypen	17
b) Verteilung der Malignitätsgrade	18
c) Beziehung zwischen Tumortyp und Malignitätsgrad	19
d) Beziehung zwischen Alter und Malignitätsgrad	20
e) Beziehung zwischen Alter und Tumortyp	21
f) Beziehung zwischen Anamnese und Malignitätsgrad	22
2. Metastasierung	22
a) Beziehung zwischen Tumortyp und Metastasen	22
b) Beziehung zwischen Anamnesedauer und Metastasen	23

	Seite
3. Verstorbene	24
a) Todesfälle und 5-Jahres-Überlebens- rate	24
b) Todesursachen	25
c) Beziehung zwischen Malignitätsgrad und Todesrate	25
d) Beziehung zwischen Tumortyp und Todesrate	31
e) Beziehung zwischen Tumortyp, Maligni- tätsgrad und Überlebensrate	32
f) Verteilung der Sterbequote über die Be- handlungszeit	32
V. Diskussion	36
VI. Zusammenfassung	49
VII. Literaturverzeichnis	51

I. Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland steht das Mammakarzinom mit 13,6% aller weiblichen Krebstodesfälle an 3. Stelle (nach dem Magenkrebs und den Genitalkarzinomen). Die Morbiditätsrate der weiblichen Bevölkerung beträgt 40 auf 100 000. M. a. W.: 12 000 - 15 000 Frauen erkranken in der Bundesrepublik jährlich an einem Mammakarzinom.

Nach der letzten Veröffentlichung der WHO vom November 1969 ist in fast allen Ländern der Erde eine Zunahme der Mammakarzinom-Mortalität festzustellen. Dies ist nicht nur eine Folge der allgemein höheren Lebenserwartung, sondern außerdem durch einen Anstieg der Morbidität bedingt (Abb. 1).

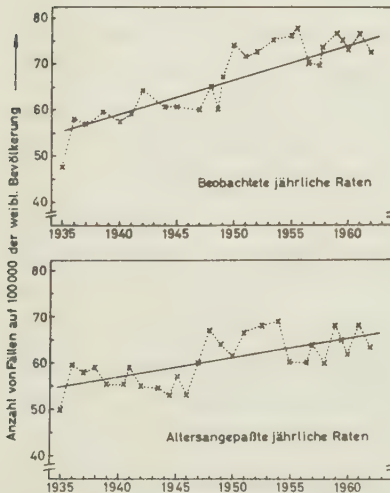


Abb. 1 Beobachtete und altersangepaßte jährliche Inzidenzraten beim Brustkrebs (weiße weibliche Bevölkerung), Connecticut, USA. 1935 - 1962 aus Current Concepts in Breast Cancer, Williams & Wilkins Company, Baltimore 1967

Da die therapeutischen Ergebnisse des Brustdrüsenkrebses in den letzten Jahrzehnten konstant geblieben sind (BENNINGHOFF und Mitarb.; BERKSON; DEVITT und BEATTLE; HAAGENSEN; MÖBIUS und WITTSTOCK; HULTBORN und TÖRNBERG; LUCASSEN und ZIEROTT; MC WHIRTER; WIDOW und Mitarb.), ist eine intensive Beschäftigung mit allen Problemen, die das Mammakarzinom betreffen, heute mehr als je dringend geboten.

II. Ausgangsmaterial

1. Art des Krankengutes und der durchgeführten Behandlung

Von 1961 bis 1965 wurden im Städt. Krankenhaus Moabit im Zusammenwirken von Chirurg. Abteilung, Frauenklinik und Röntgeninstitut 119 Frauen wegen eines primären Mammakarzinoms behandelt. Diese Patientinnen erhielten im Gegensatz zu einem anderen Kontingent von 92 Fällen über den gleichen Zeitraum (vgl. BUSCH, A. u. K. KLOOS: Therapieprobleme des Mammakarzinoms. DMW 2, 53-57 (1967)) keine Telekobaltvorbestrahlung. Sondern bei den meisten Frauen (67 mal) wurde nach einer Probeexzision (PE) und einem Schnellschnitt (59 mal) eine klassische Radikaloperation nach ROTTER, HEIDENHAIN und HALSTED durchgeführt, weil die regionären Lymphknoten pathologisch verändert schienen oder die Schnellschnittdiagnose einen hohen Malignitätsgrad des Karzinomtyps ergab. In 35 Fällen beschränkte man sich auf die einfache Ablatio der Mamma, während bei 5 Patientinnen wegen der geringen Ausdehnung des Tumors oder aufgrund eines schlechten Allgemeinzustandes lediglich die Tumorexstirpation vorgenommen wurde. Bei 8 Frauen mußte nach einer PE auf eine weitere chirurgische Intervention verzichtet werden, weil bei zu langer Anamnesedauer die Exulzerationen bereits die ventrale Thoraxwand zerstört hatten, der Tumor sonst inoperabel war, oder die Patientinnen (2 mal) den notwendig gewordenen operativen Eingriff verweigerten. Bei einer erst 38-jährigen Frau wurde nach 14-tägiger Anamnesedauer mit dem Mammakarzinom auf der rechten Seite gleichzeitig ein Carcinoma colli diagnostiziert. 7 Wochen nach der Mamma-Radikaloperation und der Konisation der Zervix hatten sich in der linken Brustdrüse und im rechten Ovar Karzinometastasen ausgebildet, deren weitere rasch folgten und die trotz intensiver Telekobaltbestrahlung und zytostatischer Behandlung zur Tumorkachexie und bald darauf ad exitum führten. Eine andere Patientin hatte bei einer zweijäh-

rigen Tumoranamnese in der rechten Brustdrüse eine mannsfaustgroße Krebsgeschwulst und gleichzeitig ein duktilär-lobuläres Mammakarzinom auf der linken Seite.

Im übrigen fand man in den Krankengeschichten nicht selten eine uneinheitliche Nomenklatur bei den verschiedenen üblichen Operationsmethoden.

2. Alter und Kinderhäufigkeit

Das Alter der an Brustdrüsenkrebs erkrankten Frauen betrug bei Beginn ihrer Behandlung im Durchschnitt 59 Jahre, die jüngste war 36 Jahre alt, die älteste 82. Die Altersaufteilung kann Abb. 2 entnommen werden. 23,6 % dieser Patientinnen befanden sich im fortpflanzungsfähigen Alter, die übrigen waren in der Menopause. 45,5 % der verheirateten Frauen waren kinderlos geblieben. Nur 31 (29 %) von 106 Verheirateten hatten ein Kind, 18 hatten zwei und 10 drei oder mehr Kinder.

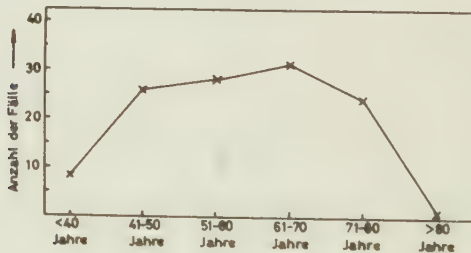


Abb. 2 Alter der Tumorträgerinnen zur Zeit der Diagnose
bei 119 Mammakarzinomen

3. Anamnesedauer

Die durchschnittliche Anamnesedauer des Karzinomleidens betrug 4 1/2 Monate. Die kürzeste Anamnese ging über einen Tag, die längste über 5 Jahre. In 9 Fällen (8,4 %) machte die Zeit vor dem Beginn der ersten Behandlung nicht mehr als eine Woche aus, 38 Patientinnen (35,5 %) kamen im Zeitraum von einer Woche bis zu einem Monat nach der Entdeckung des Tumorknotens in die ärztliche Behandlung. Bei 30 Frauen (28 %) lag die Anamnesedauer zwischen einem und drei Monaten, bei 23 (21,5 %) zwischen drei Monaten und einem Jahr. 7 mal (6,6 %) ging die Anamnese länger als ein Jahr. Eine Aufgliederung der Anamnesedauer nach bestimmten, häufig zu beobachtenden Intervallen gibt Abb. 3.

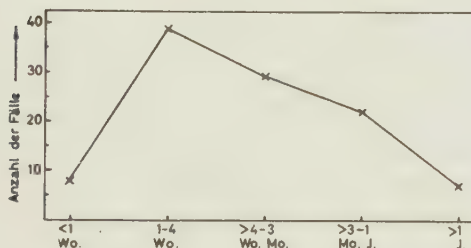


Abb. 3 Dauer der Anamnese bei 107 Mammakarzinompatientinnen ¹⁾

1) Bei 12 von 119 Patientinnen fehlten exakte Angaben zur Anamnesedauer in der Krankengeschichte. In einem Fall wird als Grund eine hochgradige Zerebralsklerose der Patientin angegeben. In einem anderen ist die Angabe "einige Zeit" zu ungenau, um verwertbar zu sein.

III. Methodik

1. Morphologie und "grading"

Die histologische Aufarbeitung der Präparate aus Probeexsistat und amputierter Mamma erfolgte nach Formalinfixierung, Paraffineinbettung und Haematoxylin-Eosin-Färbung.

Bei der histologischen Klassifizierung der Mammakarzinome haben wir zwei Einteilungsprinzipien berücksichtigt:

- a) Die von der Union Internationale Contre Cancer (UICC) herausgegebene "Histologische Nomenklatur menschlicher Tumoren", Rubrik 170, Brustdrüse.
- b) Die im Jahre 1960 von HULTBORN und TÖRNBERG bei einer Arbeit über das Mammakarzinom zugrunde gelegte Einteilung in "Acta Radiologica", Suppl. 196.

Die UICC unterscheidet folgende acht Typen:

- a. Lobuläres Karzinom
- b. Cribriformes Karzinom
- c. Intrakanalikuläres Karzinom (Komedokarzinom)
- d. Intraepidermales Karzinom (Paget)
- e. Spindelzellkarzinom (Karzinosarkom)
- f. Cystosarcoma phylloides
- g. Adenozystisches Karzinom
- h. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma.

Aus drei Gründen haben wir zusätzlich die von HULTBORN und TÖRNBERG empfohlenen Einteilungsrichtlinien angewandt:

1. HULTBORN und TÖRNBERG berücksichtigen im wesentlichen drei, nämlich die hauptsächlich vorkommenden Typen der von der UICC deklarierten Karzinome:

- a. Lobuläres Karzinom
- c. Intrakanalikuläres Karzinom (Duktuskarzinom)
- h. Medulläres Karzinom mit lymphoidem Stroma.

2. Sie sprechen auch die gemischten Formen besonders an.

3. HULTBORN und TÖRNBERG haben in einer über 10 Jahre geführten katamnestischen Untersuchungsreihe von 517 Mammakarzinompatientinnen, deren Behandlung ausschließlich in Radikaloperation und Nachbestrahlung bestand, Kriterien für eine Routinediagnostik erprobt, die eng genug mit der Prognose korreliert sind, um als Richtlinie für die jeweilige Behandlung zu dienen. Sie berücksichtigen dabei sowohl verschiedene histologische Typen als auch die unterschiedliche biologische Wertigkeit der Karzinome. Dabei kommen sie zu einer Klassifizierung histologischer Karzinomstrukturen in drei Gruppen unterschiedlicher Dignität zur Zeit der Erstuntersuchung.

Von ihren Patientinnen mit einem Karzinom der Gruppe I lebten nach 10 Jahren noch 93 % (nach 5 Jahren noch 98 %), der Gruppe II noch 71 % (nach 5 Jahren noch 91 %) und der Gruppe III noch 17 % (nach 5 Jahren noch 54 %). Waren zudem die axillären Lymphknoten vom Tumor infiltriert, was von KLOOS jeweils als Gruppe Ib, IIb, IIIb deklariert wurde, so sanken die Fünfjahres-Überlebenschancen in den Gruppen II und III auf 74- bzw. 42 %.

Nach den vergleichenden Studien zwischen dem morphologischen Ausgangsbild des Tumors und dem klinischen Verlauf sind nach HULTBORN und TÖRNBERG für die Einstufung in Malignitätsgrad I folgende Kriterien entscheidend: Die weitgehende Ähnlichkeit des Karzinoms mit Drüsen- oder Milchgangsepithelstrukturen. Es gehören hierzu somit alle reinen acinären, lobulären oder duktulären Karzinome ohne Durchbruch der Basalmembran.

Die Karzinome des II. Malignitätsgrades zeigen zwar diesen Durchbruch, jedoch eine scharfe Abgrenzung der irregulär gewachsenen und polymorphen Zellverbände gegen die Umgebung durch ein "revoltierendes Infiltrat" (Lymphozyten und Plasmazellen) oder durch Bindegewebsstrukturen ("Pseudokapsel" durch vornehmlich expansives Wachstum).

Für die Malignitätsstufe III sind charakteristisch eine völlig diffuse Tumorzellinfiltration in der Umgebung des Primärtumors - ohne sog. "Wirtsreaktionen" in Form der oben erwähnten peripheren inflammatorischen Rundzelleninfiltration und ohne Tendenz zur Abkapselung, sowie stärkste Entdifferenzierung der Zellverbände und der Einzelzellen.

Zellpleomorphie und Mitosefrequenz, bei den meisten Autoren als Hauptkriterium für die Bösartigkeit von Tumoren gewertet, erwiesen sich als unzuverlässig für die Beurteilung der Gruppenzugehörigkeit und wurden daher nicht berücksichtigt.

Die Bestimmung der Kriterien der Gruppen II und III darf aus bekannten Gründen nur in der Peripherie der Primärtumoren (Invasionszone) erfolgen.

Innerhalb der Gruppe III unterscheiden wir in Anlehnung an die schwedischen Autoren noch eine Gruppe IIIc, die sich zusätzlich zu dem Befall der axillären Lymphknoten (IIIb) durch ein infiltratives Wachstum des Karzinoms über die Lymphknotenkapsel hinaus ins axilläre Fettgewebe auszeichnet (IIIc). Diese Gruppenkriterien sind in Tab. I kurz zusammengefaßt.

Tab. I Histologische und zytologische Kriterien für die Dignitätsdiagnostik von Mammakarzinomen (in Anlehnung an HULTBORN und TÖRNBERG)

I a	Homogenes, lobuläres oder duktuläres Karzinom. Hohe histologische und zytologische Ausdifferenzierung. Basalmembran nicht durchbrochen;
b	dazu Lymphknotenmetastasen.
II a	Homogenes oder heterogenes, am Entstehungsort expansiv wachsendes Karzinom. "Revoltierendes Infiltrat", bindegewebige Pseudokapsel, histologische und zytologische Polymorphie, Gefäßeinbrüche;
b	dazu Lymphknotenmetastasen.
III a	Areaktive Infiltration in der Tumorperipherie. Histologische und zytologische Entdifferenzierung;
b	dazu Lymphknotenmetastasen;
c	außerdem karzinomatöse Infiltration des Achselfettgewebes.

2. Kritik der Methode

Wir sind uns darüber im klaren, daß 119 Mammakarzinom-Patientinnen kein repräsentatives Krankengut darstellen und daß Schlußfolgerungen für die Therapie hieraus nur mit größter Zurückhaltung gezogen werden dürfen. Bei den Zahlenangaben ist zu bedenken, daß statistische Fehler bei kleinen Fallzahlen erheblich ins Gewicht fallen.

Nur bei etwa 60 % unserer Patientinnen wurde eine Radikaloperation durchgeführt. Daher können wir keine global verbindlichen Angaben über die Tumorausbreitung im Bereich der Achselhöhle, insbesondere der axillären Lymphknoten und damit über die Zugehörigkeit zu den Malignitätsuntergruppen Ib, IIb, IIIb und IIIc der jeweiligen Karzinome machen. Von 67 radikal operierten Frauen, bei denen dringender Verdacht auf axilläre Lymphknotenmetastasen bestand, erwies sich bei

57 Patientinnen die klinische Diagnose als richtig. Das sind 85 % der Radikaloperierten oder unter Hinzuziehung 4 weiterer Fälle, bei denen anderweitige Metastasen gefunden wurden, die aber nicht radikal operiert werden konnten, 51 % vom Gesamtmaterial. Da man annehmen muß, daß auch bei den Frauen, bei denen man klinisch keine Metastasen nachweisen konnte, solche unter Umständen existierten, wird der Gesamtprozentsatz wesentlich höher zu veranschlagen sein (vgl.

A. BUSCH; HAMPERL und Mitarb. ; MC WHIRTER).

Bei dem in Einzelfällen stark karzinomatös veränderten Gewebe war eine exakte Typendiagnose erschwert.

IV. Untersuchungsergebnisse

1. Morphologie und "grading"

a) Verteilung der Tumortypen

Die gemischten Tumoren vom lobulär-duktilären Karzinomtyp machten in unserer Untersuchungsreihe mit 51 % (61 Fälle) das Hauptkontingent aus. An zweiter Stelle folgten die reinen Duktuskarzinome mit 26 % (31 Fälle). Im Gegensatz zu A. BUSCH konnten wir nur 15 % (18 Fälle) lobuläre Formen diagnostizieren, bei A. BUSCH waren es 45 %. Medulläre Karzinome mit lymphoidem Stroma waren zu 6 % (7 Fälle) vertreten. Zweimal fanden wir ein intraepidermales Karzinom (Paget). Die übrigen selteneren Formen, die von der UICC noch unterschieden werden, waren in unserem Material nicht vertreten. Die Häufigkeitsverteilung der histomorphologischen Karzinomformen vgl. in Abb. 4.

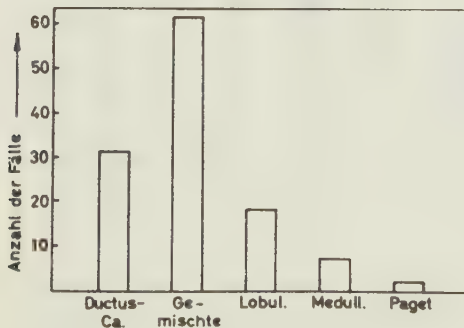


Abb. 4 Häufigkeitsverteilung der histomorphologischen Karzinomformen bei 119 Mammakarzinomen (nach UICC)

b) Verteilung der Malignitätsgrade

Zum Malignitätsgrad I nach HULTBORN und TÖRNBERG konnten wir 4 % (5 Fälle) rechnen, zu den Malignitätsgraden II und III jeweils 48 % (je 57 Fälle). Innerhalb der Malignitätsgruppe I waren klinisch in allen Fällen keine axillären Lymphknotenmetastasen festzustellen. Dagegen mußten wir die Malignitätsgruppe II zu 44 % (25 Fälle) in die Untergruppe IIb aufgliedern. Die Malignitätsgruppe III teilte sich auf in 35 % (20 Fälle) ohne Lymphknotenmetastasen (III a), 56 % (32 Fälle) mit Lymphknotenmetastasen in der Axilla (IIIb) und 9 % (5 Fälle) mit Lymphknotenmetastasen und Einbruch des Karzinoms in das axilläre Fettgewebe bzw. mit anderen Fernmetastasen (III c). Vgl. Abb. 5.

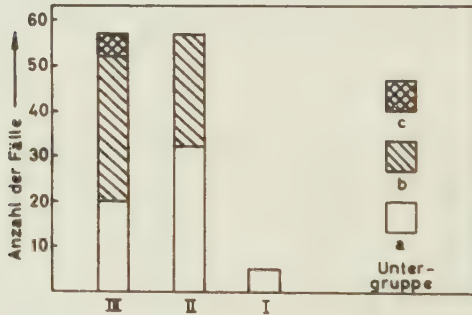


Abb. 5 Häufigkeitsverteilung der Malignitätsgrade bei 119 Mammakarzinomen mit Untergruppen (nach KLOOS; HULTBORN u. TÖRNBERG)

c) Beziehung zwischen Tumortyp und Malignitätsgrad

Dem Malignitätsgrad III gehörten, verglichen mit ihrem Anteil am Gesamtkontingent, vorwiegend die lobulären Mammakarzinome an. Die lobulären Typen waren zu 56 % (10 von 18 Fällen), die duktulären Formen zu 48 % (15 von 31 Fällen) in der Gruppe III vertreten. Auffallend war, daß unter den gemischten Karzinomen ebenfalls nur 48 % (29 von 61 Fällen) zum Malignitätsgrad III zählten. Von den 31 duktulären Karzinomen gehörten 2, von den 61 gemischten 3 zur Untergruppe IIIc. Die lobulären Karzinomformen ließen sich im Verhältnis 4 zu 5 ausschließlich zu den Graden II und III rechnen. Die medullären Karzinome mit lymphoidem Stroma gehörten in 6 von 7 Fällen dem II. Malignitätsgrad an. In einem Fall mußte der medulläre Tumor unter IIIc eingruppiert werden, weil sich Metastasen im axillären Fettgewebe gezeigt hatten (s. Abb. 6).

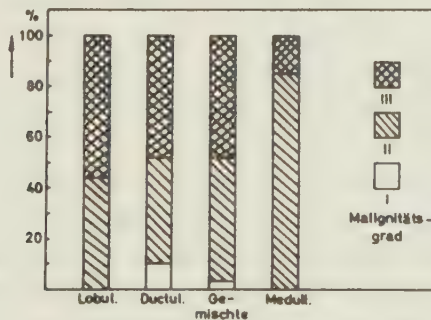


Abb. 6 Beziehung zwischen Tumortyp und Malignitätsgrad bei 119 Mammakarzinomen

d) Beziehung zwischen Alter und Malignitätsgrad

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, haben wir die Patientinnen auf sechs Altersgruppen verteilt: Bis zum 40. Lebensjahr - vom 41. bis zum 50. - vom 51. bis zum 60. - vom 61. bis zum 70. - vom 71. bis zum 80. Lebensjahr - über 80 Jahre.

Von den 119 Mammakarzinomträgerinnen waren 8 (i. e. fast 7 %!) zur Zeit der Diagnose unter 40 Jahre alt. 26 mal wurde das Karzinom bei den 41 bis 50-jährigen gezählt. 29 mal trat es im 6. Lebensjahrzehnt auf, 31 mal im 7., 24 mal im 8. Dezennium und 1 mal jenseits des 80. Lebensjahres.

Betrachtet man den Malignitätsgrad (MG) in Abhängigkeit vom Alter der Tumorträgerinnen, so lassen sich nur sehr unbestimmte Relationen finden. Von den 8 Karzinomen, die bis zum 40. Lebensjahr auftraten, gehörten 2 dem Malignitätsgrad II (je 1 dem MG II a u. b), 6 dem Malignitätsgrad III an (davon 2 MG III a, 3 III b u. 1 III c). Unter den 41 - 50-jährigen Patientinnen wurden 3 mal Karzinome des I. Malignitätsgrades gezählt, 13 mal des II. (davon 10 MG II a u. 3 II b) und 10 mal des III. Grades (je 5 MG III a u. b). Karzinome im 6. Lebensjahrzehnt gehörten 1 mal dem Malignitätsgrad I und je 14 mal dem Malignitätsgrad II und III an (davon 6 MG II a, 8 II b, 3 III a, 8 III b u. 3 III c). In die Altersgruppe von 61 - 70 Jahre fielen 1 mal der Malignitätsgrad I, 12 mal der Malignitätsgrad II (davon 4 MG II a u. 8 II b) und 18 mal der Malignitätsgrad III (davon 6 MG III a, 11 III b u. 1 III c). Karzinome des 8. Dezenniums wurden 16 mal dem Malignitätsgrad II (davon 10 MG II a u. 6 II b) und 8 mal dem Malignitätsgrad III zugezählt (davon 3 MG III u. 5 III b). Jenseits des 80. Lebensjahres hatten wir nur eine Karzinomträgerin mit dem Malignitätsgrad III b. Es fiel auf, daß der Malignitätsgrad I in der Altersstufe diesseits des 40. Lebensjahres nicht vorkam, dagegen aber der Malignitätsgrad III 3 mal so häufig vertreten war wie der Malignitätsgrad II. Der Malignitätsgrad I verteilte sich

mit drei Teilen auf das 5. - und mit je einem Teil auf das 6. und 7. Jahrzehnt (s. Abb. 7).

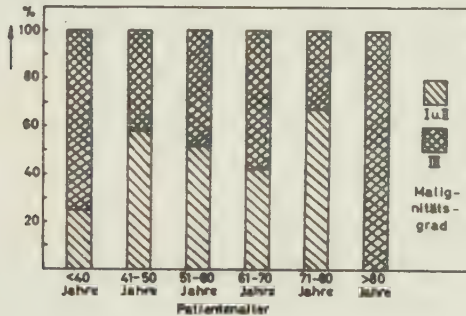


Abb. 7 Beziehung zwischen Alter der Patientinnen und Malignitätsgrad von 119 Mammakarzinomen

e) Beziehung zwischen Alter und Tumortyp

Aus der Gegenüberstellung von Alter der Tumorträgerinnen und dem Tumortyp ließen sich hier ebenso wie in der Arbeit von A. BUSCH keine Gesetzmäßigkeiten ableiten. Es fiel lediglich auf, daß in der jüngsten Altersklasse bis zu 40 Lebensjahren der gemischte Tumortyp mit 66 % vorherrschte. Sonst waren die verschiedenen Tumortypen auf die oben angegebenen Altersgruppen entsprechend ihrer Häufigkeit relativ gleichmäßig verteilt.

f) Beziehung zwischen Anamnese und Malignitätsgrad

Die Dauer des Geschwulstleidens vor dem Beginn der ersten Behandlung betrug in 9 Fällen nicht mehr als eine Woche. 38 Patientinnen kamen in dem Zeitraum von einer bis zu vier Wochen nach der Entdeckung des Tumorknotens in die ärztliche Behandlung. Bei 30 Frauen betrug die Anamnesedauer zwischen einem und drei Monaten, bei 23 zwischen drei Monaten und einem Jahr. 7 mal war die Anamnese länger als ein Jahr (12 Patientinnen bleiben hier aus o. a. Gründen unberücksichtigt, vgl. Anm. 1).

77 Mammakarzinompatientinnen (72 %) kamen also im Zeitraum bis zu drei Monaten nach der Entdeckung der Geschwulst in der Brust zur Untersuchung, darunter 9 (8,5 %) bereits in der ersten Woche. Dagegen ließen sich immerhin 30 krebsskranke Frauen erst vier Monate oder später nach Feststellung eines Knotens in der Mamma ärztlich beraten und behandeln.

Es fiel auf, daß Patientinnen mit kurzer Tumoranamnese zu 46 % ein gemischtes Mammakarzinom und in 36 % der Fälle bereits ein Mammakarzinom vom Malignitätsgrad III aufwiesen, das in wenigen Wochen bis zu drei Monaten relativ schnell gewachsen war. Andererseits zeigten Frauen mit langer Anamnesedauer oft Tumoren von geringerer Malignität mit entsprechend langsamerem Wachstum.

2. Metastasierung

a) Beziehung zwischen Tumortyp und Metastasen

In 62 Fällen waren die axillären Lymphknoten, soweit sie operativ mit entfernt wurden, histologisch vom Krebs befallen. Fünfmal wurde gleichzeitig ein Einbruch in das axilläre Fettgewebe bzw. andere Fernmetastasen gefunden. Die lobulären Karzinome (18 Fälle) wiesen 15 mal

(78 %), die duktulären Karzinome (31 Fälle) 12 mal (39 %) regionäre Lymphknotenmetastasen auf. Die gemischten Karzinome (61 Fälle) hatten 32 mal (53 %) regionäre Tochtergeschwülste abgesiedelt. Beim medullären Typ sahen wir 2 mal, beim Pagettumor 1 mal Metastasen. Neben diesen regionären Lymphknotenmetastasen stellten wir beim duktulären Karzinom 2 mal und beim gemischten Typ 3 mal Fernmetastasen fest.

b) Beziehung zwischen Anamnesedauer und Metastasen

Die Anamnesedauer zeigte keinen eindeutigen Zusammenhang mit der Häufigkeit der Metastasierung. Von 9 Karzinomen, die innerhalb der ersten Woche der Anamnese diagnostiziert wurden, hatten bereits 6 (66 %) axilläre Lymphknotenmetastasen gesetzt. Von 38 Karzinomen, die von der ersten bis vierten Woche nach der Entdeckung zum erstenmal klinisch erfaßt wurden, ließen 18 (47 %) Lymphknotenmetastasen erkennen. Von 30 Karzinomen, die zwischen dem ersten und dritten Monat nach Entdeckung in ärztliche Behandlung gelangten, waren ebenfalls 15 (50 %) durch axilläre Lymphknotenmetastasen kompliziert. Von den Karzinomen, die länger als drei Monate bis zu einem Jahr bestanden (23 Fälle), hatten 14 (61 %) in die axillären Lymphknoten gestreut. Bei den 7 Karzinomen, deren Anamnesedauer jeweils mehr als ein Jahr betrug, ließen sich in 6 Fällen (86 %) axilläre Lymphknotenmetastasen feststellen. Fernmetastasen fanden sich zusätzlich jeweils bei einer Anamnesedauer von 4 und 4 1/2 Wochen und von 6, 7 und 10 Monaten (s. Abb. 8).

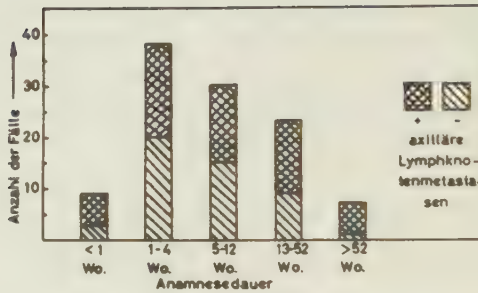


Abb. 8 Beziehung zwischen Anamnesedauer und Metastasierung von 107 Mammakarzinomen (vgl. Anmerkung 1)

3. Verstorbene

a) Todesfälle und 5-Jahres-Überlebensrate

Das Schicksal der wegen ihres Mammakarzinoms behandelten Frauen ist bekannt. Von den 119 Patientinnen lebte am 1. Juli 1968 noch die Hälfte (60 Frauen). Am 1. April 1971 waren es nur noch 48 (40 %).²⁾ 29 (24 %) von ihnen haben die 5-Jahres-Überlebensrate ohne Rezidiv erreicht. Bei weiteren 9 Frauen besteht zur Zeit klinisch der dringende Verdacht auf Metastasen oder ein lokales Rezidiv.

2) Im folgenden werden die Ergebnisse bis zum 1. 7. 1968 berücksichtigt, um mit denen der Studie von A. BUSCH vergleichbar zu sein.

b) Todesursachen

Als Todesursache war bei den 59 Verstorbenen 53 mal das Tumorleiden unmittelbar verantwortlich. In 48 Fällen starben die Patientinnen infolge generalisierter Metastasierung. Jeweils einmal konnte als Todesursache eine Peritonealkarzinose, eine solitäre Hirnmetastase und isolierte Lungenmetastasen festgestellt werden. Zweimal ging eine Pleurakarzinose dem Tod voraus (s. Tab. II).

Bei 6 anderen Fällen lagen die Todesursachen interkurrent in anderen Ereignissen begründet (s. Tab. III). Hierbei lag das Durchschnittsalter allerdings bei 70 Jahren. Je einmal wurde als Todesursache eine Apoplexia cerebri, ein Herzinfarkt und eine chronische Lymphadenose festgestellt. Zwei weitere Frauen erlagen dem akuten Herztod. Die Todesursache einer anderen Patientin konnte nicht exakt geklärt werden, doch schien hierfür den Umständen nach das Mammakarzinom nicht in Betracht zu kommen.

c) Beziehung zwischen Malignitätsgrad und Todesrate

Von den 57 ursprünglich behandelten Patientinnen mit Tumoren des Malignitätsgrades III sind inzwischen 32 (56 %) verstorben (davon 12 (21 %) mit MG III a und 20 (35 %) mit MG III b u. c), von den übrigen 62 Frauen starben mit Tumoren des II. Malignitätsgrades (a u. b) 26 (46 %) und des I. Malignitätsgrades 1 (20 %) (s. Abb. 9).

Tab. II Klin. Daten über 53 bisher verstorbene Mammakarzinomträgerinnen

Histologischer Typ	Malignitäts-grad	Art der Operation	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer	Todesursache
lobulär	II b	Ablatio	63	1 J. 3 M.	generalisierte Metastasierung
gemischt	II b	radikal	58	2 J. 3 M.	"
gemischt (Doppelkarzinom)	III b	Ablatio bds.	56	5 J. 11 M.	"
gemischt	III a	keine ³⁾	36	2 J. 10 M.	"
gemischt	III c	Ablatio	39	3 J.	"
gemischt	III b	Ablatio	47	1 J. 5 M.	Pleuracarcinose
duktulär	II a	Ablatio	42	1 J. 5 M.	generalisierte Metastasierung
medullär	II a	radikal	45	2 J. 8 M.	"
duktulär	III b	Ablatio	76	3 J. 5 M.	Hirnmetastase
duktulär	II a	radikal	74	8 M.	generalisierte Metastasierung
gemischt	III c	radikal	53	1 J. 11 M.	"
gemischt	II b	radikal	66	3 J.	Peritonealkarcinose
gemischt	II a	radikal	45	4 J. 9 M.	generalisierte Metastasierung
gemischt	II a	Exstirpation	53	1 J.	"

3) Patientin verweigte jeglichen operativen Eingriff

Fortsetzung der Tabelle II

Histologischer Typ	Malignitäts- grad	Art der Operation	Alter (Jahre)	Krankheits- dauer	Todesursache
gemischt	III a	Exstirpation	41	2 J. 5 M.	generalisierte Me- tastasierung
gemischt	III a	Exstirpation und 8 Monate später Ablatio	61	3 J. 1 M.	"
duktulär	III a	Ablatio und 2 Jahre später erneut Tumor- exstirpation	63	3 J. 1 M.	"
lobulär	III b	Ablatio	64	3 J. 7 M.	"
duktulär	III a	Exstirpation	72	3 J. 3 M.	"
gemischt	III b	radikal	48	2 J. 11 M.	"
gemischt	II a	Ablatio	48	2 J. 6 M.	"
lobulär	II b	Exstirpation	67	3 J. 8 M.	"
gemischt	II a	radikal	78	1 J. 10 M.	"
lobulär	III b	Ablatio	59	3 J. 11 M.	Pleuracarcinose
lobulär	II a	Exstirpation	72	4 M.	generalisierte Me- tastasierung
gemischt	II b	radikal	55	10 J.	"
duktulär	III a	radikal	69	1 J. 11 M.	"

Fortsetzung der Tabelle II

Histologischer Typ	Malignitäts- grad	Art der Operation	Alter (Jahre)	Krankheits- dauer	Todesursache
gemischt	I a	Ablatio	55	3 J. 1 M.	generalisierte Me- tastasierung
gemischt	II b	radikal	57	2 J. 6 M.	"
gemischt	II b	radikal	50	1 J. 10 M.	"
gemischt	III b	radikal	40	3 J. 3 M.	"
gemischt	III b	radikal	66	2 J. 2 M.	"
lobulär	III a	inoperabel	58	3 J. 3 M.	"
lobulär	II a	Ablatio	74	2 J. 9 M.	"
duktulär	II a	radikal	54	3 J. 3 M.	"
gemischt	III a	radikal	65	2 J. 7 M.	Lungenmetastasen
gemischt	III b	radikal	65	1 J. 3 M.	generalisierte Me- tastasierung
gemischt	II b	radikal	38	6 M.	"
duktulär	II a	Ablatio	68	3 J. 5 M.	"
gemischt	III b	radikal	68	2 J. 4 M.	"
medullär	II a	radikal	71	1 J.	"
medullär	III b	radikal	63	3 J. 2 M.	"
gemischt	III a	Ablatio	80	3 J. 7 M.	"
Paget	III b	Ablatio	82	2 J. 7 M.	"
Paget	III a	inoperabel	65	6 M.	"

Fortsetzung der Tabelle II

Histologischer Typ	Malignitäts- grad	Art der Operation	Alter (Jahre)	Krankheits- dauer	Todesursache
duktulär	III c	PE 4)	59	2 J. 4 M.	generalisierte Me- tastasierung
gemischt	III a	Ablatio	80	3 J. 7 M.	"
duktulär	II b	radikal	76	4 J. 5 M.	"
gemischt	III b	radikal	74	4 J. 2 M.	"
lobulär	III b	radikal	55	2 J. 1 M.	"
duktulär	II b	radikal	79	1 J.	"
lobulär	III b	radikal	59	1 J.	"
gemischt	III c	inoperabel	52	7 M.	"

4) Patientin verweigte Radikaloperation

Tab. III Daten über 6 Mammarkarzinomträgerinnen, die interkurrent an anderen Ereignissen verstarben

Histologischer Typ	Malignitäts-grad	Art der Operation	Alter (Jahre)	Krankheitsdauer	Todesursache
gemischt lobulär	II b	radikal	73	3 M.	Apoplexia cerebri
gemischt lobulär	II b	radikal	75	3 J. 4 M.	akuter Herztod
gemischt lobulär	III a	Ablatio	58	1 J. 1 M.	unklar
gemischt lobulär	III b	Ablatio	61	1 J. 4 M.	Herzinfarkt
gemischt lobulär	III b	radikal	79	4 J.	akuter Herztod
	II a	Ablatio	71	7 M.	chron. Lymphadenose

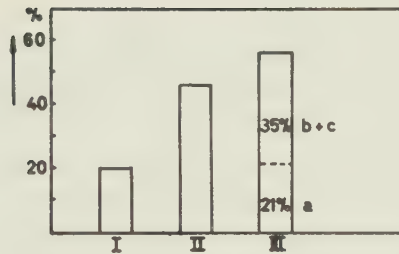


Abb. 9 Todesrate bei verschiedenen Malignitätsgraden der Mammakarzinome

d) Beziehung zwischen Tumortyp und Todesrate

Die Todesraten bei den verschiedenen Tumortypen schlüsseln sich wie folgt auf: 30 (49 %) Todesfälle wurden beim gemischten Typ festgestellt, 12 (67 %) beim lobulären und nur 11 (36 %) beim duktulären Karzinomtyp (s. Abb. 10). Die Todesrate bei medullären Tumortypen lag bei 4 (57 %). Zwei Patientinnen mit einem Pagettumor erlagen beide der generalisierten Metastasierung.

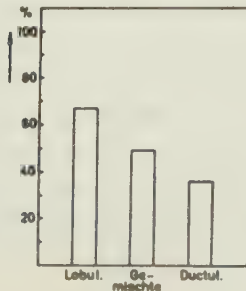


Abb. 10 Todesrate bei verschiedenen Tumortypen

e) Beziehung zwischen Tumortyp, Malignitätsgrad
und Überlebensrate

In der Tabelle IV sind die häufigsten Tumortypen und ihnen zugeordnet die Malignitätsgrade als I, II, IIIa, IIIb und c aufgeführt. Eine weitere Differenzierung ist wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht sinnvoll. Der jeweils erste Wert gibt die Überlebensrate als arithmetischen Mittelwert aller Patientinnen dieser Gruppe an, deren Anzahl (n) jeweils an der dritten Stelle steht. In der zweiten Stelle steht die kürzeste und längste aufgetretene Überlebenszeit der betreffenden Gruppe. Die Gegenüberstellung läßt hier aber nicht erkennen, daß den Tumoren mit höheren Malignitätsgraden ein schnellerer Verlauf der Krankheit bis zum Tode zugeordnet ist, was eigentlich, wie die Erfahrung sonst zeigt, gleichermaßen für alle Tumortypen mit höheren Malignitätsgraden gilt. Auch die mittlere Überlebenszeit in den einzelnen Gruppen gibt hier keinen ausreichenden Aufschluß über den Krankheitsverlauf. Das mag einmal an der nur geringen Anzahl der Fälle liegen, Zum anderen bleibt bei der Bewertung dieser Aussagen die recht unterschiedliche Anamnesedauer außer Betracht, die, wie hinlänglich bekannt ist, allzu oft die Überlebensrate bei einem Mammakarzinom entscheidend bestimmt.

f) Verteilung der Sterbequote über die Behandlungszeit

Als Abschluß der Untersuchungsergebnisse wollten wir noch feststellen, wie die Sterbehäufigkeit über die Behandlungszeit verteilt ist. Damit erhalten wir in etwa ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Patientin zum Zeitpunkt t nach Behandlungsbeginn sterben wird. In der Abb. 11 sind unter Berücksichtigung der Malignitätsgrade die 53 Patientinnen eingetragen, die innerhalb eines Zeitraumes von 5 Jahren nach Behandlungsbeginn infolge ihres Mammakarzinoms gestorben sind.

Tab. IV Zeitspanne zwischen Behandlungsbeginn und Tod in Abhängigkeit von Tumortyp und Malignitätsgrad bei 53 an Mammakarzinom Verstorbenen

MG	I	II	III a	III b u. c	n
Tumortyp	n		n		n
lobulär		1 J. 8 M. 3 J. 7 M. 4 M.	4 1 J. 3 M.	1 J. 1 M. 2 J. 7 M. 11 M.	4
gemischt	2 J. 1 M. 1	2 J. 5 M. 5 J. 6 M.	10 2 J. 10 M. 3 J. 7 M. 2 J. 4 M.	7 M. 2 J. 4 M. 4 J.	11
duktulär		2 J. 2 M. 4 J. 5 M. 7 M.	6 2 J. 8 M. 1 J. 11 M. 3 J. 1 M.	1 J. 5 M. 2 J. 2 M. 2 J. 11 M.	2
medullär mit lymph. Stromata		1 J. 10 M. 2 J. 8 M. 11 M.	2	3 J.	1
Paget			2 M.	1 J. 9 M.	1

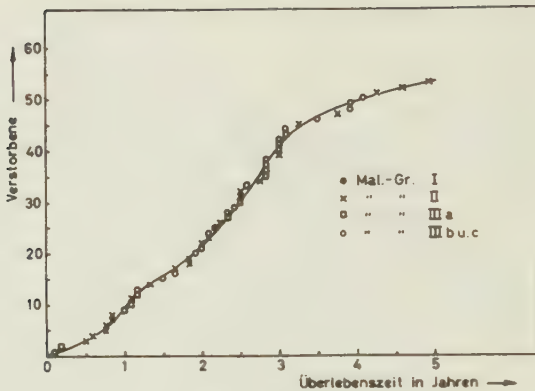


Abb. 11 Überlebenszeiten der 53 verstorbenen Patientinnen

Vierzehn Patientinnen sind bereits innerhalb der ersten 1 1/2 Jahre gestorben. Eine deutliche Häufung der Sterbefälle tritt auf bei 1 Jahr und 10 Monaten, eine weitere bei 2 Jahren und 4 Monaten und eine dritte bei 3 Jahren. Diese Ergebnisse differieren nur geringfügig von denen bei A. BUSCH. Der erste Häufungspunkt aber läßt sich hier mit Sicherheit nicht dem Malignitätsgrad III b und c (Tab. IV) zuordnen, wie dieses in der Arbeit von A. BUSCH versucht worden ist.

Bei der Deutung der Skizze fällt auf, daß die ersten 34 Häufigkeitspunkte nahezu auf einer Geraden liegen, die durch den Nullpunkt zieht und mit der Abszisse einen Winkel von 45° bildet. Bei ungefähr 3 Jahren steigt die Schnittpunktgerade der Häufigkeitspunkte steil an und läuft für 9 Fälle fast parallel zur Ordinate, hat dann bei 3 Jahren und 2 Monaten einen Wendepunkt und verläuft für die restlichen 10 Häufigkeitspunkte erheblich flacher. Das einmalige Differenzieren dieser Kurve liefert uns in Abb. 12 die Sterbehäufigkeit, aufgetragen über der Behandlungszeit. Die Abszisse stellt - wie auch in der vorigen Skizze -

die Behandlungszeit dar, während die Ordinate die Sterbefälle pro Monat anzeigt. Das deutlich ausgeprägte Maximum dieser Kurve bei 2 Jahren zeigt, daß diese Überlebenszeit für eine insanable Mammakarzinomträgerin die wahrscheinlichste ist.

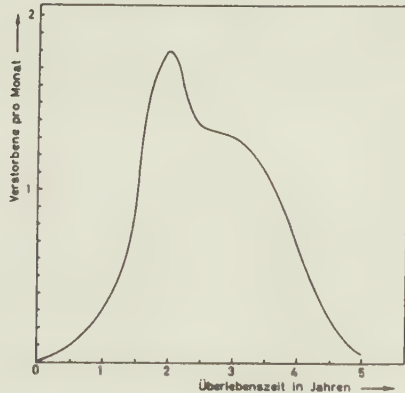


Abb. 12 Sterberate in Abhängigkeit von der Behandlungszeit

Hier müssen wir auf die Diskussion an späterer Stelle verweisen, an der wir auf den Fehler eingehen, der durch den kurzen Beobachtungszeitraum verursacht wird. Wenn mehr Fälle zur Beobachtung vorhanden wären, könnte man solche Kurven getrennt für die verschiedenen Tumortypen und Malignitätsgrade aufzeichnen.

V. Diskussion

Bei der histologischen Klassifizierung der Tumortypen und der Malignitätsgrade haben wir die Einteilungsprinzipien der schwedischen Autoren HULTBORN und TÖRNBORG berücksichtigt. Nach denselben Kriterien veröffentlichte A. BUSCH 1969 eine wissenschaftliche Studie über das Telekobalt - vorbestrahlte Mammakarzinom. Deshalb wird eine Gegenüberstellung der Zusammensetzung und der Ergebnisse des schwedischen Untersuchungsmaterials, des von A. BUSCH und unseres eigenen interessieren. Dabei ergeben sich erhebliche Unterschiede (s. Tab. V).

Tab. V Prozentuale Verteilung der Tumortypen von Mammakarzinomen in dem Material von HULTBORN und TÖRNBORG, von A. BUSCH und in unserem eigenen Krankengut

	HULTBORN u. TÖRNBORG	A. BUSCH	eigenes Material
Duktuskarzinome	82 %	6 %	26 %
Lobuläre Karzinome	11 %	45 %	15 %
Gemischte Karzinome	4 %	36 %	51 %
Medulläre Karzinome	1 %	10 %	7 %
Seltene Formen	3 %	4 %	2 %

Die größte Differenz zeigte sich hinsichtlich der Ausgangssituation im bearbeiteten Material. In unserem Krankengut fanden wir die gemischten Karzinome mit ihrer ausgesprochen schlechten Prognose ungefähr 13- bzw. 1 1/2 mal häufiger als bei HULTBORN und TÖRNBORG bzw. bei A. BUSCH. Die Duktuskarzinome mit ihrer relativ guten Lebenserwartung kamen in unserem Kontingent etwa 3 mal seltener vor als bei den schwedischen Autoren und 4 mal so oft wie bei A. BUSCH. Dagegen waren bei A. BUSCH die lobulären Karzinome 3 mal häufiger als in unseren Fällen, die hierin zahlenmäßig etwa denen der Schweden entsprachen.

Vergleichen wir die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Malignitätsgrade in den von HULTBORN und TÖRNBORG sowie A. BUSCH untersuchten Tumoren und in unserm eigenen Material, so stellen wir ebenfalls erhebliche Diskrepanzen fest (s. Tab. VI).

Tab. VI Prozentuale Verteilung der Malignitätsgrade von Mammakarzinomen in dem Material von HULTBORN und TÖRNBORG, von A. BUSCH und in unserem eigenen Material

Malignitätsgrad	HULTBORN u. TÖRNBORG	A. BUSCH	eigenes Material
I	11 %	10 %	4 %
II	51 %	26 %	48 %
III	37 %	65 %	48 %

Während in unserem Krankengut die Tumoren mit dem Malignitätsgrad I 2 - 3 mal seltener vorkommen als bei den von A. BUSCH und den schwedischen Autoren untersuchten Tumoren, ist der Malignitätsgrad II in unserem Material etwa so hoch wie in dem von HULTBORN und TÖRNBORG, aber fast doppelt so häufig wie bei den von A. BUSCH untersuchten vorbestrahlten Fällen.

Der Malignitätsgrad III dagegen macht im schwedischen Material nur gut ein Drittel des Kontingents aus, in unserem Krankengut betrifft er nahezu 50 % und bei A. BUSCH sogar zwei Drittel aller Mammakarzinome.

Freilich läßt sich keine eindeutige Erklärung geben für die unterschiedliche Häufigkeit der einzelnen Tumortypen und Malignitätsgrade. Aber sicherlich steigt der Malignitätsgrad III mit der Häufigkeit der gemischten Karzinome vom lobulär-duktilären Typ an. Dieses wird der Grund dafür sein, warum wir Karzinome mit Malignitätsgrad III fast 1 1/2 mal häufiger fanden als HULTBORN und TÖRNBORG. Allerdings erklärt dieser Zusammenhang von Tumortyp und Malignitätsgrad nicht allein

den Anstieg des Malignitätsgrades III auf zwei Drittel aller Fälle von A. BUSCH. Hierfür dürften als weitere Gründe verantwortlich sein zunächst die sehr hohe Beteiligung von lobulären Karzinomen. Rechnet man die nach dem histologischen Aspekt leichter zur Entdifferenzierung neigenden lobulären und gemischten Karzinome in den drei zum Vergleich anstehenden Kontingenten zusammen, so beträgt der gemeinsame Anteil dieser beiden Tumortypen bei HULTBORN und TÖRNBERG 15 %, bei A. BUSCH 81 % und bei uns 66 %. Zumindest stimmt nun die Rangordnung der Zahlen mit der des Malignitätsgrades III überein; weiterhin sprechen gewisse Indizien (s. u.) dafür, daß auch die Vorbestrahlung des karzinomatösen Gewebes für die besonders große Beteiligung von Tumoren der Malignitätsstufe III im Kontingent von A. BUSCH verantwortlich sei.

Neben dem von den schwedischen Autoren aufgestellten, nach STEWART modifizierten histologischen Einteilungsprinzip werden noch andere Klassifizierungsmethoden in der Literatur angegeben. Im Vergleich zu der einfachen deskriptiven Morphologie nach v. ALBERTINI hat die schwedische Methode den Vorteil, daß die biologische Wertigkeit der Karzinome ("grading") stärker akzentuiert wird, deren Richtigkeit an einem repräsentativen Krankengut bestätigt werden konnte. 1965 haben MÖBIUS und WITTSTOCK das biologische Verhalten des Mammakarzinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ nach der v. ALBERTINI-schen Methode durch katamnestische Nachforschungen über 5 Jahre bei 421 Patientinnen untersucht. Sie unterscheiden dabei reine Karzinomtypen und Mischformen. Mit Mischformen bezeichnen sie diejenigen Tumoren, bei denen mindestens zwei histologische Typen zu mehr als 20 - 30 % vertreten sind. Sie fanden etwa die gleiche biologische Reihe, die DERRA und BLITTERSDORF ermittelt hatten, an deren einem Ende das Gallertkarzinom mit der günstigsten Prognose steht. Es folgen das Adenokarzinom, das medulläre Karzinom und der Scirrhus mit den schlechtesten Heilungsaussichten. Allerdings stellten diese Autoren

eine bessere Prognose für gemischte Karzinome fest, wenn sie als Anteil das Carcinoma cribrosum, gelatinosum oder adenomatosum enthalten. Diese Tatsachen stehen im Gegensatz zu den von HULTBORN und TÖRNBERG gefundenen, bei denen in jedem Falle die Karzinomform mit dem höheren Malignitätsgrad die Dignität des Gesamttumors bestimmt. Das medulläre Karzinom mit lymphoidem Stroma, in jüngster Zeit von CUTLER, BLACK, MORK et al. als das prognostisch ungünstigste ausgewiesen, fanden MÖBIUS und WITTSTOCK nur einmal, wir selbst nur 3 mal, so daß hierfür keine zuverlässigen Vergleiche möglich sind.

Auch in neueren Arbeiten (SCHWAIGER und HERFARTH, 1969) wird die Abhängigkeit der Überlebensrate vom histologischen Typ des Primärtumors im allgemeinen nicht angezweifelt.

Die vor vielen Jahren von BRODERS angegebene Einteilungsmethode in die Grade I bis V nach dem mengenmäßigen Anteil der undifferenzierten bzw. ausdifferenzierten Zellen scheint für Routinebetrieb und Prognosestellung nicht verwendbar.

Auch die Dignitätsdiagnostik nach klinischen Gesichtspunkten (HAAGENSEN: Columbia Clinical classification, Steintal, Committee on Clinical Stage, Classification der UICC: TNM-System) kann, wie MAAS; HAMPERL und Mitarb. gezeigt haben, nur mit Vorbehalten akzeptiert werden. In den von HAMPERL et al. untersuchten Fällen wiesen 13 von 14 klinisch keine Metastasen in den Achsellymphknoten auf. Bei sorgfältiger lamelläarer Aufarbeitung des Achselfettgewebes konnten sie jedoch in allen Fällen eine karzinomatöse Infiltration der Lymphknoten, wenn auch manchmal in sehr geringgradigem Umfang, nachweisen. Immerhin lassen doch die unterschiedlichen "5-Jahresheilungsraten" für Brustdrüsenkrebs mit klinisch verschiedenen Karzinomstadien zur Zeit des Therapiebeginns von 85 - 97 % bzw. 37 - 49 % oder 2 - 5 % (BAUER) eine gewisse Berechtigung einer derartigen klinischen Einteilung.

lung erkennen und unterstreichen lediglich Wert und Notwendigkeit der Früherkennung des Mammakarzinoms. Auf die Abhängigkeit der Überlebensrate von den "Frühfällen" wird im Schrifttum zur Genüge hingewiesen (BENNINGHOFF und Mitarb.; BERKSON; CRAMER und Mitarb.; EICHHORN und LESSEL; HAAGENSEN und Mitarb.; WIDOW und Mitarb.).

Von weiteren histologischen Kriterien soll hier nur noch kurz auf die Frage des Sexchromatins eingegangen werden, das KALLENBERGER und WENNER, MEIER-RUGE, HAGMANN und DESCOEUDRES, FIERZ und HEDINGER, MÖBIUS und KONRATH als weiteres Einteilungsprinzip berücksichtigen. Nach dem derzeitigen Stand ist es in der Tat so, daß bei Mammakarzinomen, bei denen wenig oder kein Sexchromatin nachgewiesen wird, die also Barrkörper-negativ sind, die Tumorzelle histologisch entdifferenzierter und die Prognose ungünstiger ist. Die Untersuchungen über die Überlebenszeiten von Mammakarzinompatientinnen nach diesen Kriterien scheinen eine wesentliche Bereicherung für die Erkennung der Bösartigkeit und damit für die Prognosestellung und Therapie zu sein (BÄSSLER; W. BUSCH; EHLERS und HIENZ; GRAF und MARZOLI; GROSS und Mitarb.).

In neuerer Zeit sind von W. BUSCH und MERKER elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammakarzinomen gemacht worden mit der Absicht, qualitative Malignitätsmerkmale zu erarbeiten und eine Beziehung zu lichtmikroskopischen Kriterien herzustellen. Dabei zeigte sich, daß Einzelzellen selbst keine eindeutigen qualitativen Malignitätsindices erkennen lassen, sondern daß Aussagen über die Bösartigkeit von Mammakarzinomgewebe nur aufgrund von quantitativen Unterschieden des Organellenreichtums der Zellen erlaubt sind. Das Ausmaß der Zellorganellenreduzierung scheint mit der Entdifferenzierung der Krebszelle einherzugehen.

Nicht der Tumor allein entscheidet mit der Abartigkeit seiner Karzinomzellen, deren Stoffwechselintensität und Proliferationskraft über den Ausgang des Karzinomleidens. Es ist vielmehr anzunehmen, daß zusätzlich andere biologische Vorgänge eine maßgebliche Rolle spielen. Tumorgewebe stellt ein in der Differenzierung abwegiges Organsubstrat dar und wird daher auch mit vollem Recht in biologischer Hinsicht als Fremdgewebe bezeichnet. Alle Abwehrreaktionen, die gegenüber Fremdgewebe (Transplantate) aktiviert werden, kommen, den Überlegungen hinsichtlich der unterschiedlichen Tumorausbreitung zufolge, auch bei Krebserkrankungen in Betracht. So konnte W. BUSCH durch elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigen, daß beim Mammakarzinom Stoffwechselaktivierung, Phagozytose, Faserneubildung, Antihyaluronidase-Effekt und Antikörperbildung als Abwehrreaktionen des Organismus von seiten des Mesenchyms auftreten und diese die Prognose des Brustdrüsenkrebses mitbestimmen. Versuche anderer Autoren, humorale Abwehrkörper bei Mammakarzinompatientinnen nachzuweisen, sind bisher gescheitert.

Die von A. BUSCH erläuterten Resultate weisen keineswegs darauf hin, daß die präoperative Bestrahlung beim Mammakarzinom von Nutzen sei (s. a. GREGL et al.). Vielmehr ist aufgrund klinischer Erfahrungen beim Brustdrüsenkrebs der Frau, die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die Vorbestrahlung zumindest in einigen Fällen die lokale oder allgemeine Metastasierung begünstigt (GUMMEL und WIDOW; KLOOS und KALBFLEISCH). Auch im Material von A. BUSCH zeigte der Primärtumor nicht selten keinerlei Reaktion auf die Strahlenbehandlung; in anderen Fällen wurde nach präoperativer Telekobaltbestrahlung sogar eine auffällige Entdifferenzierung der Tumorzellen und die Zeichen einer rasch fortschreitenden Geschwulstwucherung beobachtet. Zudem wirkt sich die Vorbestrahlung noch in anderer Art und Weise zum Nachteil der Patientinnen aus, nämlich durch Verzögerung der Operation um 6 - 8 Wochen, durch Behinderung der späteren Wundheilung, durch unnötige nicht ungefährliche Behandlung bei

gutartigen Prozessen infolge einer noch nicht genügend exakten Strahlendiagnostik für alle Formen der Mammaproliferationsprozesse und schließlich auch durch eine vermeidbare psychische Belastung der betreffenden Frauen.

Des weiteren ist die Frage noch zu klären, ob eine Vorbestrahlung nicht u. U. neben der angestrebten Zerstörung der Krebszellen gleichzeitig bestimmte immunologische Abwehrmechanismen des Organismus supprimieren kann, die gegen das Karzinomgewebe gerichtet sind, wie sie sich möglicherweise in der kleinzellig infiltrierten Pseudokapsel von Tumoren des Malignitätsgrades II etabliert haben.

Damit dürfte die präoperative Bestrahlung operabler Mammatumoren als therapeutisches Ziel heute fragwürdig geworden sein.

Die Altersaufteilung der Mammakarzinomträgerinnen zeigte bei den verschiedenen Autoren nur geringe Differenzen. 70 - 80 % der Patientinnen befanden sich durchweg in der Postmenopause. 5 - 10 % waren noch keine 45 Jahre alt (s. MAAS u. v. a.).

In unserem Krankengut waren 77 % der Frauen kinderlos geblieben oder hatten nur ein Kind geboren. Dies entspricht der in der Literatur vertretenen einheitlichen Meinung, daß das Mammakarzinom - im Gegensatz zum Collumkarzinom - bei solchen Frauen gehäuft auftritt, die keine Kinder oder nur ein Kind geboren und damit gar nicht oder weniger gestillt hatten (s. MAAS, SIEMES u. v. a.). Es ist festzustellen, daß unter Bevölkerungen, bei denen extrem lange Stillperioden vorkommen, wie z. B. in Japan und Ägypten, das Mammakarzinom nur selten zu beobachten ist.

Die durchschnittliche Anamnesedauer war bei den schwedischen wie bei den von A. BUSCH untersuchten Patientinnen ähnlich lang wie in unseren Fällen. Hiermit wird das Argument der besseren Früherfassung für die viel günstigere Statistik von HULTBORN und TÖRNBORG

entkräftet. Das Fehlen eines derartigen Zusammenhanges konnte auch früher schon festgestellt werden (s. auch BLOOM; SPRATT und DONEGAN). Es hatte sich nämlich ergeben, daß die Mammakarzinome der Frauen, die sehr kurze Anamnesen aufwiesen, keineswegs einer günstigeren Malignitätsgruppe angehörten. Meistens fanden wir das Gegenteil. Das entspricht auch in etwa den Vorstellungen, die BERGSON entwickelt hat. Danach sind die Patientinnen, die eine lange Anamnese aufweisen, gewissermaßen die Überlebenden aus einer ursprünglich sehr viel größeren Krankengruppe, aus der die weniger "Widerstandsfähigen" bereits gestorben sind. Alternativ nimmt er ferner an, daß der Tumor von vornherein eine nur geringere Malignitätsstufe hatte und demzufolge nicht imstande war, einen letalen Ausgang herbeizuführen und so auch der weitere Verlauf auf eine günstige Prognose schließen lassen darf. Wir haben oben auf Beobachtungen hingewiesen, auch solche von KLOOS und KALBFLEISCH, die als Beweis der letzteren These gelten können. Aber auch Beweise für die Richtigkeit der ersteren Vorstellungen konnten wir beibringen (s. IV, 1 f.).

Gleichzeitig mit dem Karzinom konnten wir an unserem Krankengut in 60 % der Fälle eine Mastopathie feststellen, davon in 4 % eine komplizierte, proliferierende Form der Mastopathie und zwar unabhängig von Tumortyp, Malignitätsgrad oder Alter der Patientin. Nach den Vorstellungen verschiedener Autoren (BÖHMIG; HEIM; KONJETZNY; WILDNER und Mitarb.) ist bei vorerkranktem Mammagewebe die Krebsgefährdung 2 - 8 mal höher als bei nicht vorerkrankter Mamma. Nach den einschlägigen pathologisch-anatomischen und experimentellen Erfahrungen (BÜNGELER u. v. a.) wird dieser Zusammenhang verständlich; jegliche Art einer chronischen Epithelproliferation beschleunigt die Realisation einer im Epithelverband latent programmierten Karzinogenese. So stellen anhaltende, z. B. durch gestörte Regeneration oder anhaltende physiologische (hormonelle) Stimulation veranlaßte Epithel-Wucherungs-

vorgänge einen unspezifischen krebsbegünstigenden Faktor (promoting factor) dar. Allerdings würde es zu weit gehen, entsprechend einer Reihe amerikanischer Autoren, der einfachen Mastopathie die Rolle einer Präkanzerose zuzumessen. Die sich daraus ergebende Konsequenz in Form eines oft verstümmelnden chirurgischen Eingriffs kann ärztlich nicht verantwortet werden, solange keine zwingenden Beweise für einen derartigen Zusammenhang erbracht sind, sondern im Gegenteil eine größere Wahrscheinlichkeit dagegen spricht.

In der Zeit von 1961 bis 1965 wurden im Städt. Krankenhaus Moabit im Zusammenwirken von Chirurgischer Abteilung, Frauenklinik und Röntgeninstitut insgesamt 211 Frauen wegen eines primären Mammakarzinoms (119 primär Operierte) bzw. eines suspekten, Telekobalt-vorbestrahlten Brustdrüsenbefundes, der sich histologisch später als Krebsgeschwulst erwies (92 Fälle bei A. BUSCH), behandelt. Bis zum 1. 7. 1968 waren von diesen Mammakarzinom-Patientinnen genau 100 (47 %) gestorben.

Während von den 92 von A. BUSCH erfaßten Patientinnen 41 (45 %) starben, waren es in der gleichen Zeitspanne von unseren 119 wegen Mammakarzinom primär operierten Frauen 59 (50 %). Subtrahiert man von diesen Todesfällen die Patientinnen, die durch interkurrente Ereignisse ad exitum kamen, so bleiben bei A. BUSCH 37 (42 %) und von unserem Kontingent 53 (47 %) Verstorbene. Die Mammakarzinom-Todesrate beträgt damit insgesamt (90 : 201) 45 %.

Bei HULTBORN und TÖRNBERG liegen die Todesraten viel niedriger und die Fünfjahres-Überlebenschancen beim Mammakarzinom weit günstiger. Die Behandlungsart der Patientinnen bestand bei den schwedischen Autoren generell in Radikaloperation und intensiver Nachbestrahlung und war damit viel gründlicher und homogener als bei unserem Krankengut. Nur bei 56 % der von uns erfaßten Tumorträgerinnen wurde eine Radikaloperation durchgeführt. Eine Nachbe-

strahlung erfolgte in allen Fällen. Entscheidend aber für die weit günstigeren Heilungsergebnisse bei HULTBORN und TÖRNBERG ist die Art der Tumorkrankheit bei den behandelten Frauen. Bei über vier Fünftel der Fälle fanden die Autoren bei der primären Operation Tumortypen, die ausweislich ihres morphologisch ablesbaren Malignitätsgrades eine wesentlich günstigere Prognose erwarten ließen.

Die Zusammenhänge zwischen Tumortyp und Todesrate bzw. zwischen Malignitätsgrad und Absterbeziffer werden für den Vergleich der therapeutischen Effekte in den beiden Kontingenten von Mammakarzinom-kranken Frauen mit Vorbestrahlung (A. BUSCH) und primärer Operation (unser Kontingent) in den Tab. VII und VIII dargestellt.

Während in unserem Krankengut Frauen mit lobulären Karzinomen die relativ höchste Sterbeziffer zeigten (s. Abb. 10) und damit scheinbar über einen größeren Malignitätsgrad verfügen, findet sich bei A. BUSCH unter den Patientinnen mit gemischten Mammakarzinomen die größte Todesrate. Diese Gegenüberstellung stellt jedoch nicht die wahren Verhältnisse dar. Durch die Addition der Sterbefälle aus beiden Kontingenten wird das Ergebnis repräsentativ. Danach führt das gemischte Karzinom vom lobulär-duktilären Typ absolut und relativ zur höchsten Todesrate (gefolgt vom lobulären- und mit Abstand vom duktilären Karzinom). Es erweist sich dadurch als das bösartigste Mammakarzinom.

Der Vergleich unserer Untersuchungsergebnisse mit denen von A. BUSCH hinsichtlich der Beziehungen zwischen Malignitätsgrad des Tumors bei Operation und Todesrate der Tumorträgerinnen zeigt eindeutig, daß die Absterbeziffer parallel dem Malignitätsgrad der Geschwülste ansteigt. Damit gilt die Berechtigung des "grading" als Dignitäts-diagnostisches Kriterium als erwiesen.

Nach der histopathologischen Aufschlüsselung der Tumortypen war in unserem Kontingent eine im Vergleich zu A. BUSCH viel höhere Sterberate zu erwarten. Wir fanden gemischte Karzinome mit infauster Prognose in mehr als 50 % der Mammatumoren, während A. BUSCH diese nur bei 36 % ihrer Patientinnen fand: Die Trägerinnen dieses Tumortyps machen fast die Hälfte aller verstorbenen Frauen (47 %) aus, bei A. BUSCH waren es nur 38 % (Abb. 4 u. Tab. VII).

Dagegen überlebten in unserem Krankengut 29 (25 %) die Fünf-Jahres-Grenze ohne Rezidiv, bei A. BUSCH waren es nur 16 (18 %).

Die Tatsache, daß in unserem Kontingent, trotz ungünstigerer morphologischer Kriterien, die Absterberate praktisch nicht höher liegt als bei den Tumorpatientinnen von A. BUSCH, demgegenüber aber die Fünf-Jahres-Überlebensrate mit absoluter Rezidivfreiheit in unserem Krankengut (7 %) größer ist als bei A. BUSCH, läßt vermuten, daß sich die Vorbestrahlung auch prognostisch ungünstig auf Mammakarzinom-Patientinnen auswirkt.

Die Zunahme des Mammakarzinoms, die z. T. eine echte Zunahme darstellt, zum andern durch die höhere Lebenserwartung bedingt ist, erfordert eine erhöhte Beschäftigung mit den Problemen bei dieser Geschwulsterkrankung. Da schon zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht selten Fernmetastasen anzutreffen sind, bleibt den notwendigerweise lokal angreifenden ärztlichen Maßnahmen ein nachhaltiger Erfolg versagt. Diese therapeutische Grenze ist bereits seit einigen Jahrzehnten erreicht. Günstigere Heilungsergebnisse würden sich ausschließlich durch eine Verbesserung der Frühdiagnostik erzielen lassen. Methodische Voraussetzungen dazu stehen zur Verfügung in Form von Inspektion, Palpation, Mammographie, Thermographie, Impulsfotometrie, Galaktographie, Lymphographie, Barr-Körper-Punktions-Cytologie und schließlich durch die Methode der größten Treffsicherheit, der histologischen Untersuchung nach Probeexzision bzw. Probeexstirpation. Das große Problem der Auffindung der

Tab. VII Beziehung zwischen Tumortyp und Todesrate bei 90 infolge Mammakarzinom verstorbener Patientinnen ⁵⁾

gemischte	Todesrate	%	
33	14	42	BUSCH
61	28	46	eigene Fälle
94	42	45	gesamt
lobuläre	Todesrate	%	
41	16	39	BUSCH
18	9	50	eigene Fälle
59	25	42	gesamt
duktuläre	Todesrate	%	
6	2	33	BUSCH
31	11	36	eigene Fälle
37	13	35	gesamt

Tab. VIII Beziehung zwischen Malignitätsgrad (MG) und Todesrate

MG	Fälle	Todesrate	%	
I	9	1	11	BUSCH
	5	1	20	eigene Fälle
	14	2	14	gesamt
II	23	10	43	BUSCH
	57	22	39	eigene Fälle
	80	32	40	gesamt
III	60	26	43	BUSCH
	57	30	53	eigene Fälle
	117	56	48	gesamt

5) Das medulläre Karzinom, der Pagettumor und eine adenozytische Krebsgeschwulst bleiben hier der geringen Fallzahl wegen unberücksichtigt.

Tumor-kranken Frauen im Frühstadium des Karzinoms bleibt davon unberührt. Durch weitere Aufklärung der Frauen wird es nur zum Teil gelöst. Es würden dann aber zumindest jene Tumorträgerinnen erfaßt, bei denen ein primär langsam wachsendes Karzinom im Frühstadium behandelt und mit großer Wahrscheinlichkeit endgültig geheilt werden könnte. In unserem Kontingent hatten etwa 25 % der Frauen den Tumor bereits länger als vier Monate lang wahrgenommen.

VI. Zusammenfassung

1. Von 119 in den Jahren 1961 bis 1965 behandelten, nicht Kobalt-vorbestrahlten Mammakarzinom-Patientinnen wurden die Gewebsschnitte des Tumors und der Lymphknotenmetastasen ausgewertet.
2. Die Tumoren wurden gemäß der histologischen Klassifizierung der UICC definiert. Zusätzlich wurden sie der Dignitätsdiagnostik von HULTBORN und TÖRNBERG (Institut of Radiumhemmet, Stockholm) unterzogen.
3. Das Schicksal der Karzinomträgerinnen wurde katamnestisch verfolgt. Im ganzen starben innerhalb der Berichtszeit bis zum 1.4.1971 71 (60 %) Frauen. Die kürzeste Überlebenszeit betrug 1 Monat. 29 Patientinnen waren 5 Jahre post operationem noch rezidivfrei.
4. Für die häufigsten Typen des Mammakarzinoms, des gemischten vom lobulär-duktilären Typ und des lobulären, läßt sich der ungünstigste Krankheitsverlauf voraussagen. Bessere Überlebenschancen bietet das reine Duktuskarzinom.
5. Der Anteil der gemischten Karzinome mit infauster Prognose betrug in unserem Krankengut 51 %. Parallel zur Häufigkeit dieser durchweg scirrhös entdifferenzierten Karzinome vom lobulär-duktilären Typ steigt der Grad der Malignität an.
6. Die Todesrate hängt ab von der Höhe des Malignitätsgrades. Damit wird die Berechtigung des "grading" als Dignitäts-diagnostisches Kriterium bestätigt.

7. Die Gegenüberstellung von zwei vergleichbaren Krankengruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied der Lebenserwartung zwischen primär operierten und nur nachbestrahlten Karzinom-Patientinnen und solchen mit zusätzlicher Telekobaltvorbestrahlung.
8. Das überhöhte Vorkommen des Malignitätsgrades III der Karzine bei vorbestrahlten Tumoren weist darauf hin, daß hierfür, unter Ausschluß anderer Faktoren, möglicherweise die Vorbestrahlung verantwortlich ist.
9. Das Mammakarzinom findet sich häufiger bei Frauen, die kinderlos geblieben sind oder nur ein Kind geboren haben und bei denen demzufolge anamnestisch keine oder nur eine Stillperiode vorkam.
10. Mammakarzinome mit höherem Malignitätsgrad und entsprechend ungünstiger Prognose führen die Frauen in der Regel früher zum Arzt.
11. Die Prognose eines Karzinomleidens hängt auch von der Wechselbeziehung zwischen Krebsgeschwulst und Abwehrreaktion des Gesamtorganismus ab.

Literaturverzeichnis

- ALBERTINI, A. v. : Histologische Geschwulstdiagnostik (Georg Thieme, Stuttgart 1955).
- BÄSSLER, R. : Neuere Aspekte der normalen und pathologischen Feinstruktur der Mamma. Hippokrates 39, 237 - 244 (1968).
- BAUER, K. H. : Das Krebsproblem. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1963.
- BENNINGHOFF, D.,
M. D. a. K. C. TSIEH : Treatment and Survival in Breast Cancer: A Review of Results. Brit. J. Radiol. 32, 450 (1958).
- BERGSON, J. : Prognosis of Malignant Tumors of the Breast. A Review of Recent Experience of the Mayo Clinic. Acta Un. int. Cancer. Vol. 18 (1962).
- BIRKNER, R.,
M. BOECK u.
K. KLOOS: Primäre Strahlenreaktion des Mammakarzinoms nach präoperativer Telegammatherapie. Strahlentherapie 127, 481 (1965).
- BIRKNER, R. u.
M. BOECK: 5 Jahre primäre Telekobaltbestrahlung von Tumoren der weiblichen Brust. Strahlentherapie 131, 79 - 90 (1966).
- BÖHMIG, R. : Mastopathia fibrosa cystica, ihre Epithelproliferationen und deren Beziehungen zum Carzinom. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 45, 39 (1964).
- BRODERS, A. C. : The Grading of Carcinoma. Minnesota Med. 8, 726 (1925).
- BUNGELER, W. : Der Begriff der Präcancerose. Strahlentherapie 96, 296 (1955).
- BUSCH, A. : Die primäre Strahlenreaktion des Mammakarzinoms nach Telekobaltvorbestrahlung, bezogen auf das histologische Bild der Geschwülste; med. Diss. Berlin (1969).
- BUSCH, A. u.
K. KLOOS: Therapieprobleme des Mammakarzinoms gemessen an primärer Strahlenreaktion und Letalität. Dtsch. med. Wschr. 92, 53 - 57 (1967).
- BUSCH, W. : Sexchromatinbestand beim vorbestrahlten und nicht vorbestrahlten Mammakarzinom der Frau. Schweiz. med. Wschr. 98, 9, 339 (1968).

- BUSCH, W. : Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor-Bindegewebsgrenze beim Mammakarzinom der Frau. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 346, 15 - 28 (1969).
- BUSCH, W. u.
H. -J. MERKER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen Mammakarzinomen. Virchows Arch. Abt. A Path. Anat. 344, 356 - 371 (1968).
- CRAMER, V.H.,
H. GUMMEL u.
H. -J. EICHHORN: Beitrag zur Frage der Behandlung des Mammakarzinoms. Strahlentherapie 88, 59 (1952).
- DENOIX, P. : Treatment of Malignant Breast Tumors, Indications and Results. Berlin, Heidelberg, New York. Springer 1970.
- DERRA, E. u.
F. BLITTERSDORF: Bericht über die Fälle von Mammakarzinom an der chirurgischen Klinik und dem Johanneshospital zu Bonn von 1928 - 1935. Langenbecks Arch. klin. Chir. 198, 377 (1940).
- EHLERS, P.N. : Probleme in der Beurteilung und Behandlung des Mamma-Karzinoms. Mitteilungs- dienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e. V. 3, 391 - 408 (1966).
- EHLERS, P.N. u.
H. A. HIENZ: Zellkernmorphologisches Geschlecht und hormonelle Beeinflußbarkeit des Mamma-Carcinoms. Langenbecks Arch. klin. Chir. 288, 485 (1958).
- EICHHORN, H. -J.
u. H. LESSEL: Der Aussagewert klinischer Forschungsmethoden für die Auseinandersetzung um die beste Behandlung des Mammakarzinoms. Med. Klin. 59, 1902 (1964).
- FIERZ, U. u.
C. HEDINGER: Geschlechtschromatinkörper in Mammatumoren verschiedener Differenzierungsgrade. Klin. Wschr. 44, 375 (1964).
- GRAF, R. u.
G. P. MARZOLI: Das zellkernmorphologische Geschlecht von Tumoren endokrin beeinflubarer Organe. Bruns Beitr. klin. Chir. 202, 242 (1961).
- GREGL, A.,
R. SCHUSTER,
D. BÜTTNER u.
H. SCHOEN: Einfluß der Röntgenbestrahlung auf den Primärtumor und die Metastasen eines Mammakarzinoms. Strahlentherapie 66, 121 - 136 (1967).

- GROSS, F., W. WAHRINGER, H. TREBBIN
u. A. BOHLE: Zur Bedeutung der Barrschen Zellkern-
körper beim Brustkrebs der Frau. Dtsch.
med. Wschr. 89, 1215 (1964).
- HAAGENSEN, C. D.,
E. COOLEY et al.: Treatment of Early Mammary Carcinoma.
A Cooperative International Study. Ann.
Surg. 157, 157 (1963).
- HAMPERL, H.,
F. O. HUHN, C. KAUF-
MANN u. K. G. OBER: Histologische Untersuchungen präoperativ
bestrahlter Mammakarzinome. Dtsch.
med. Wschr. 88, 616 (1963).
- HEIM, R. R.,
H. -J. LANGE,
G. STARK u.
G. STRAUSS: Ergebnisse der Behandlung von Mamma-
Carcinomen in 12 Jahren. Arch. Gynäk.
205, 236 - 250 (1968).
- HEIM, W.,
R. SIEWERT: Früherkennung bösartiger Mammatumo-
ren. Med. Welt 22, 583 - 587 (1971).
- HERNÁNDEZ-RICH-
TER, H. -J.,
M. PÖSCHL u.
TH. WUPPERMANN: Zur Diagnostik und Klinik des Mamma-
karzinoms. MMW 14, 507 - 511 (1971).
- HUBER, R. u.
W. WIDOW: Zur Therapie des Mammakarzinoms.
MMW 26, 980 - 984 (1971).
- HULTBORN, K. A.
and B. TÖRNBERG: Zur Problematik der Vorbestrahlung des
operablen Brustdrüsenkrebses. Dtsch.
med. Wschr. 87, 2304 - 2311 (1962).
- KALLENBERGER, A.: Mammary Carcinoma. Acta radiol.,
Stockh., Suppl. 196 (1960).
- KALLENBERGER, A.: Geschlechtschromatin bei Mammakarzi-
nomen. Schweiz. med. Wschr. 94, 1450 -
1458 (1964).
- KALLENBERGER, A.
u. R. WENNER: Geschlechtschromatin bei Mammakarzi-
nom. Schweiz. med. Wschr. 96, 80
(1966).
- KLOOS, K. F.: Histopathologie des Mammakarzinoms.
Zbl. Gynäk. 91, 1022 - 1023 (1969).
- KLOOS, K. F. u.
H. KALBFLEISCH: Die Aufgaben der histologischen Diagno-
stik beim Mammakarzinom. Dtsch. med.
J. 16, 277 - 280 (1965).
- KONJETZNY, G. E.: Mastopathie und Milchdrüsenkrebs.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1954.
- LUCASSEN, E. u.
G. ZIEROTT: Behandlungsergebnisse des Mammakar-
zinoms. Langenbecks Arch. klin. Chir.
307, 213 (1964).

- MAAS, H. : Einige Gesichtspunkte zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms. Mat. Med. Nordm. XXI/3, 113 - 123 (1969).
- MAAS, H. : Klinik des Mammacarcinoms. Gynäkologie Bd. 3, Heft 1 (1970).
- MAAS, H., G. TRAMS, u. H. SACHS: Das Mammacarcinom. Gynäkologie Bd. 3, Heft 1 (1970).
- MCWHIRTER, R. : Die Stellung der Strahlentherapie in der Behandlung des Brustdrüsenkrebses. Strahlentherapie 102, 456 (1957).
- MEIER-RUGE, W. u. A. KALLENBERGER: Das Mammakarzinom in seiner Relation zum pathologisch-anatomischen Bild und Sexchromatingehalt. Med. Welt 18, 871 (1967).
- MÖBIUS, G. u. G. WITTSTOCK: Zum biologischen Verhalten des Mammacarcinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ. Frankf. Z. Path. 74, 659 - 669 (1965).
- NISSEN, R. : Eine Bewertung des heutigen Standes von Diagnose und Behandlung des Karzinoms. Schweiz. med. Wschr. 96, 337 - 342 (1966).
- RABES, H. : Untersuchungen zur humoralen Regulation bei regenerativem und malignem Wachstum. Veröffentlichungen aus der morphologischen Pathologie, Heft 73 (Gustav Fischer, Stuttgart 1967).
- REICHLE, R. : Das Mammakarzinom in heutiger Sicht. Münch. med. Wschr. 110, 1679 - 1686 (1968).
- SCHIØDT, T. : Breast Carcinoma. Copenhagen 1966.
- SCHMIDT, C.G. : Entwicklungen in der Tumorforschung. DÄ 45, 2573 (1968).
- SKIBBE, G. u. K. ZIMMERMANN: Frühdiagnose und Aufklärung der Bevölkerung beim Mammakarzinom aus klinischer Sicht. Med. Welt 22, 1037 - 1040 (1971).
- STEWART, F.W. : Tumors of the Breast. Atlas of tumor-pathology, Section 9, Fascicle 34, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1950.

- UICC: Internationale Tumornomenklatur. Berlin, Heidelberg, New York. Springer 1965.
- WIDOW, W., G. MARX, G. SCHUBERT, G. SCHWARZ u. R. HUBER: Zur prognostischen Bedeutung morphologischer Veränderungen an Mammakarzinomgewebe nach präoperativer Bestrahlung. Chirurg 35, 337 (1964).
- WILDNER, G. P., W. OEHMISCH, E. HILLER u. T. UMBERT: Die Mastopathia chronica cystica und die Erkrankungserwartung der Frau für den Brustdrüsenkrebs. Z. Krebsforsch. 65, 11 (1962).
- ZINSER, H. K.: Zur Diagnose des Mammakarzinomes. Mitteilungsdienst der Gesellschaft zur Bekämpfung der Krebskrankheiten Nordrhein-Westfalen e.V. 3, 378 - 390 (1966).

Am Schluß dieser Arbeit habe ich die angenehme Aufgabe, Herrn Prof. Dr. med. Karlferdinand Kloos für die Anregung zu meiner Dissertationsarbeit und für sein stets verständnisvolles und zugleich kritisches Eingehen auf alle berührten Fragen zu danken.

Lebenslauf

Am 14. Januar 1934 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Hüsing und seiner Ehefrau Maria, geb. Niehoff, in Havixbeck/ Westf. geboren.

Von 1940 bis 1948 besuchte ich in Havixbeck die Volksschule. Von 1948 bis 1953 war ich - zuerst als Lehrling, dann als Beamter - bei der Deutschen Bundespost in Münster / Westf. tätig.

Nach vierjährigem Besuch des humanistischen Abendgymnasiums in Mainz legte ich 1957 vor dem Kultusministerium Rheinland Pfalz die Reifeprüfung ab.

Von 1957 bis 1962 studierte ich an den Universitäten München und Münster Theologie, Philosophie und Psychologie. 1959 bestand ich das Philosophicum.

1962 legte ich in Münster das Staatsexamen in katholischer Theologie ab.

Im Herbst 1962 begann ich mit dem Studium der Medizin, bestand 1965 an der Freien Universität Berlin die ärztliche Vorprüfung und beendete mein Medizinstudium 1969 mit dem medizinischen Staatsexamen.

Von 1970 bis Anfang 1971 war ich als Medizinalassistent im Klinikum Steglitz - u. a. im Fachbereich von Herrn Prof. Dr. Frh. v. Kreß - tätig. Seit meiner Approbation als Arzt im März 1971 befinde ich mich in der Weiterbildung zum Facharzt für innere Medizin.

